

**Einfluß von Galle, Eiweiß und Eiweißspaltprodukten
auf die Pankreaslipaseaktivität des Menschen**

von
Peter Brackmann
aus Schleswig

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546221_0043

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Einfluß von Galle, Eiweiß und Eiweißspaltprodukten auf die Pankreaslipaseaktivität des Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Peter Brackmann
aus Schleswig

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 29.1.1968

E i n l e i t u n g

Chronische Erkrankungen des Pankreas gehen häufig mit verminderter Fermentsekretion einher. Aber gerade den Pankreasfermenten kommt für den Abbau der Nährstoffe eine große Bedeutung zu. Eine insuffiziente Fermentsekretion kann zwar bei der Verdauung von Kohlehydraten und Eiweißen wenigstens teilweise von der Parotis und dem Magen übernommen werden, nicht aber für die Fette. Der Mangel an Pankreasfermenten macht sich daher am ehesten bei der Fettverdauung bemerkbar. Es kommt hinzu, daß bei Störungen der Pankreasfunktion zunächst die Lipaseausscheidung eingeschränkt ist (1). Hieraus erklärt sich, daß bei Funktionsausfall des Pankreas Fettstühle, oft kombiniert mit Diarrhoen, frühzeitig auftreten.

Die Aktivität der Pankreaslipase ist, wie experimentelle Untersuchungen vor allem an den Pankreashomogenaten von Schwein und Rind gezeigt haben, von vielen Faktoren abhängig. WILLS (2) konnte nachweisen, daß nicht nur die Glyceride langkettiger Fettsäuren schneller in Anwesenheit von Ca^{++} -Ionen gespalten werden, sondern auch die Glyceride kurzkettiger Fettsäuren. Die hydrolytische Wirkung der Lipase auf Fette konnte, wenn diese nicht emulgiert waren, durch Ca^{++} -Ionen (0,01 m) um das 4,4fache gesteigert werden. Im emulgierten Zustand des Substrates und in Anwesenheit von Na-Bicarbonat stieg die Lipaseaktivität sogar auf das 10,5fache an. BALZER und WERNER (3) konnten die Pankreaslipase wie die obigen Autoren auch durch Ca^{++} -Ionen aktivieren. WILLS (2) beschrieb eine hemmende

Wirkung der Zn^{++} , Cu^{++} und Hg^{++} Ionen. BALZER und WERNER (3) wiesen in ihren Untersuchungen nach, daß eine schnellere Spaltung der Fette auch durch Zusatz von Nativgalle zu erreichen ist. Eine Aktivierung der Pankreaslipase durch Gallensäuren beschrieben FRITZ und MELIUS (4). Sie stellten fest, daß Olivenöl in Anwesenheit von Gallensäuren schneller gespalten wird. Die Pankreaslipase wurde nach ihren Beobachtungen von Taurocholat am kräftigsten aktiviert. Glykocholat zeigte aber auch einen deutlich aktivierenden Effekt, während Desoxycholat nur von geringer Wirkung war. SELIGMAN (5) konnte nachweisen, daß die Pankreaslipase langkettige β -Naphtholester in Anwesenheit von Cholat und Taurocholat deutlich schneller spaltet. In ihren Untersuchungen erwies sich Cholat als stärkerer Aktivator als Taurocholat. Alle diese tierexperimentellen Ergebnisse sind aber nur mit Vorbehalt auf den Menschen und insbesondere auf die Bedingungen im menschlichen Darm übertragbar. Schwein und Rind sind Pflanzenfresser und die Lipase im menschlichen Duodenum ist im Gegensatz zur Lipase in Organhomogenaten zahlreichen Einflüssen, wie Galle, Magensaft, Speichel und Nahrungsbestandteilen u. a. ausgesetzt. Für das Verständnis der Fettverdauung beim Menschen sind die Befunde von BORGSTRÖM (6) bedeutsam, der eine Verschiebung des Aktivitätsoptimums der menschlichen Darmlipase ins schwach Saure in Anwesenheit von Gallensäuren beschrieb. Im Duodenum haben wir meist ein schwach saures Milieu und damit optimale Bedingungen für die enzymatische Fettspaltung. Völlig unübersichtlich ist bei den bisherigen Untersuchungen der Einfluß von Eiweißen auf die Lipaseaktivität geblieben. Von DI NELLA,

LENG und PARK (7) wurde das Pankreasferment im Gegensatz zur Darmlipase als durch Albumin stark aktivierbar beschrieben, während andere Autoren von starken Hemmwirkungen berichteten (8,14). Diese Frage ist für die menschliche Physiologie und Pathologie der Verdauung von Wichtigkeit, da mit der Nahrung Eiweiße in den Darminhalt gelangen und ihr Einfluß auf die Fettverdauung beachtet werden muß. Nach kürzlichen Untersuchungen von CHAITOGLU (9) zeigte Albumin einen aktivierenden Effekt, allerdings nur in Anwesenheit von Gallensäuren. FRASER und NICOL (14) wiesen erstmals auf Aktivitätsänderungen hin, wenn die Reihenfolge der Zugabe Substrat, Fermentlösung und Eiweiß im Enzymsatz geändert wurde.

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, den Einfluß äußerer Faktoren auf die Pankreaslipaseaktivität im Duodenum näher zu untersuchen. Es wurde die Einwirkung von tierischer und menschlicher Nativgalle, von verschiedenen Gallensäuren, von Eiweissen und Eiweißspaltprodukten auf die Lipaseaktivität im in vitro-Versuch bestimmt.

M e t h o d i k

Der Darmsaft wurde mittels einer einläufigen Duodenalsonde nach Reizung des Pankreas mit Sekretin-Cecekin⁺ (1 IE/kg Körpergewicht) gewonnen, in eisgekühlten Flaschen (0°C) aufgefangen und soweit nicht sofort verwendet in der Tiefkühltruhe aufbewahrt. Da die Lipaseaktivität sehr schnell abnimmt (9) sind nur frisch gewonnene Säfte zur Untersuchung herangezogen worden. Soweit nicht anders erwähnt fanden Verdünnungen von 1 : 100 Verwendung. Bestimmt wurde die Lipase im Darmsaft nach der von SCHÖN, HENNING, RÄSSLER (10) angegebenen photometrischen Methode mit Ölsäure- - Naphthylester als Substrat.

R e a g e n t i e n

1. Trisoxymethylaminomethan/HCl-Puffer pH 7,4 (0,05 m)
2. Substrat: Ölsäure - β - Naphthylester (Roth, Karlsruhe)
3. Farbreagens: Echt Blausalz B (Merck)
4. Perchlorsäure 5%ig
5. Essigsäureäthylester (säurefrei)
6. Na-Cholat (Dr. Th. Schuchardt, München)
 - Na-Taurocholat (Roth, Karlsruhe)
 - Na-Dehydrocholat (Fluka AG)
 - Na- Desoxycholat (Fluka AG)
 - Glykocholsäure (Roth, Karlsruhe)
7. Humanalbumin (Behring)
 - Rinderalbumin (Behring)

⁺ Cecekin (Vitrum) = Pancreocym

Lactalbumin Hydrolysat (Serva)

Pepton (Fluka AG)

Niedermolekulare Ew-Spaltprodukte (Bestandteil des
Sekrecyms)

8. Fel tauri (Merck)

menschliche Blasengalle

Die menschliche Blasengalle ist anlässlich einer Gallenblasenoperation unter sterilen Kautelen entnommen worden. Sie wurde gefriergetrocknet und für den Gebrauch in Aqua dest. gelöst.

Herrn Oberarzt Priv. Doz. Dr. Hoferichter danke ich für die freundliche Überlassung. Ein Teil der Reagentien wurde dankenswerterweise durch freundliches Entgegenkommen der Firmen Behring-Werke, Marburg, Merck AG, Darmstadt und Luitpolawerke, München zur Verfügung gestellt.

A n s e t z e n d e r L ö s u n g e n

Es wurden von den unter 6,7 und 8 genannten Stoffen wässrige Lösungen hergestellt. Humanalbumin wurde als kommerzielle Lösung verwendet und entsprechend weiter verdünnt.

	g %	Molekulargewicht	Molare Endkonzentration (5 ml Ansatz)
Na-Cholat	10	430	$2,30 \times 10^{-2}$
	20		$4,60 \times 10^{-2}$
Na-Taurochololat	10	537	$1,76 \times 10^{-2}$
Na-Desoxychololat	10	414	$2,40 \times 10^{-2}$
Na-Dehydrochololat	10	424	$2,34 \times 10^{-2}$
Glykocholsäure	10	487	$1,94 \times 10^{-2}$

Humalbumin	5, 1	70 000	$7,15 \times 10^{-5}$
Rinderalbumin	5	70 000	$1,40 \times 10^{-5}$
Lactalbumin Hydrolysat	5, 1	-	-
Pepton	5, 1	-	-
Niedermol. Ew-Spaltprodukte	5, 1	-	-
Fel tauri	5	-	-
Menschliche Blasengalle	5	-	-

Reinheitsprüfung der Ew-Präparate

Die verwendeten Eiweiße Humalbumin und Rinderalbumin erwiesen sich, elektrophoretisch getrennt und mit Amidoschwarz in der für Serumeiweiße typischen Form angefarbt, in ihrer Wanderungsgeschwindigkeit als einheitlich. Die Eiweißspaltprodukte gaben mit Amidoschwarz keine Farbreaktion mehr.

Aufarbeitung der menschlichen Blasengalle

Die gefriergetrocknete, sterile menschliche Blasengalle wurde im Exsikator aufbewahrt, der wasserfreie Rückstand eingewogen und in Aqua dest. 5%ig gelöst.

Aufarbeitung des Rinderpankreas

2 g des frisch dem Rind entnommenen Pankreas wurde unter Zusatz von 18 ml Trispuffer pH 7,4 im Homogenisator (Ultra-Turax) homogenisiert und in der Kältezentrifuge bei 3000 U/Min.

30 Minuten zentrifugiert. Zur Untersuchung gelangte der nur noch leicht opaleszierende Überstand. Ein Teil des Homogenates wurde bis zur Untersuchung in der Tiefkühltruhe (-20°C) eingefroren.

Lipasebestimmung (nach SCHÖN, RÄSSLER
und HENNING (10))

Der frisch gewonnene Darmsaft wurde 1 : 100 mit Aqua dest. verdünnt, mit 0,5 ml jeweiliger Effektorenlösungen versetzt und mit Trispuffer pH 7,4 auf 5 ml aufgefüllt. Starten der Enzymreaktion nach Zusatz von 0,2 ml β -Naphthyl-Oleat. Das Verdauungsgemisch blieb dann 30 Min. bei 37°C im Wasserbad. Da das Substrat zur Spontanhydrolyse neigt (10) und da Eiweiß und ebenso Nativgalle eine Farbreaktion mit Echt-Blausalz zeigen, war es notwendig für jeden Versuch einen Substratleerwert parallel anzusetzen. Der Substratleerwert unterschied sich vom Meßwert nur durch fehlendes Ferment (Darmsaft). Nach 30 Min. wurden die Reagenzröhrchen dem Wasserbad entnommen und 1 ml Farbreagenz (Echt Blausalz) zugegeben. Nach genau 60 Sec. wurde mit 1 ml 5%iger Perchlorsäure sowohl die Farb- als auch die Fermentreaktion gestoppt, der entstandene Farbstoff mit 10 ml Essigsäureäthylester extrahiert und die abgeheberte Esterschicht mit festem Na_2SO_4 getrocknet. Im Eppendorffphotometer wurde bei 546 μ , 1 cm Schichtdicke gegen Essigsäureäthylester photometriert. Die Fermentaktivität errechnete sich aus der Differenz von Meßwert und Substratleerwert. Alle Versuche sind in Doppelansätzen ausgeführt worden. Meßergebnisse mit Abweichungen

über 10 % wurden wiederholt. Um die temperaturabhängige Spontanaktivierung (9) einzuschränken, wurde die Aufarbeitung im Eisbad bei (0°C) vorgenommen.

Ansatz der Enzymbestimmungen in nachstehender Reihenfolge:

	Meßansatz	Substratleerwert
Effektorenlösung	0,5 ml	0,5 ml
Darmsaft (1:100)	0,1 ml	-
Trispuffer pH 7,4	4,4 ml (ad 5 ml	4,5 ml (ad 5 ml)
Substrat	0,2 ml	0,2 ml

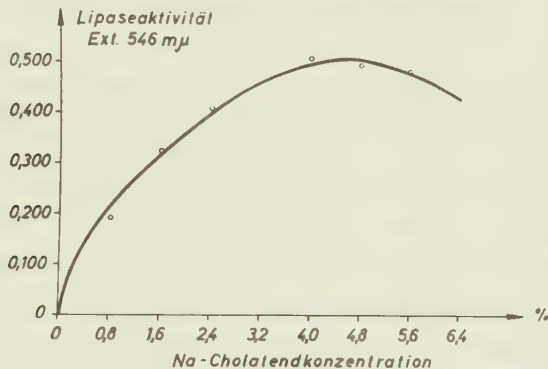
E r g e b n i s s e

Einfluß der verschiedenen Gallensäuren auf die Pankreaslipase

Nach der Originalvorschrift der Lipasebestimmungsmethode von SCHÖN, RÄSSLER, HENNING (10) wird zur Enzymaktivierung 20%ige Na-Cholatlösung (0,5 ml pro Ansatz) verwandt. Die Enzymaktivität erwies sich als abhängig von der Konzentration des Na-Cholats im Endansatz. Bis zu 4 g% Na-Cholat wurde eine Aktivitätssteigerung beobachtet. Höhere Konzentrationen hatten einen zunehmend hemmenden Effekt. (Abb. I)

Abb. I

Gallensäureaktivierung der Lipase



Beim Vergleich verschiedener Gallensäuren (Tab. 1) erwies sich Na-Cholat als stärkster Aktivator. Einen kräftig aktivierenden Effekt hatten Desoxycholsäure und Taurocholsäure.

Deutlich geringer war die Enzymaktivität in Anwesenheit von Glykocholsäure. Ohne Einfluß blieb Dehydrocholsäure. Die Untersuchungen über die Lipaseaktivität durch Gallensäuren sind mit gleichen Gewichtsmengen ihrer Natriumsalze vorgenommen worden. Da die Molekulargewichte der einzelnen Gallensäuren variieren, wurde die Lipaseaktivierung auf die molaren Gallensäurenkonzentrationen umgerechnet. In ihren Mittelwerten sind die Werte aus Tabelle 1 zu entnehmen. Es haben sich dabei keine wesentlichen Änderungen zu den gewichtsbezogenen Werten ergeben.

Tab. 1: Aktivierung der Pankreaslipase durch die Na-Salze der verschiedenen Gallensäuren

Angaben im %, Bezugsgröße Aktivierung durch Na-Cholat

	Na-Cholat	Na-Des-oxycholat	Na-Tau-rocholol	Glykochol-saure	Na-Dehydrocholol	Spontanaktivität
mg im Ansatz	50	50	50	50	50	
	100	80	83	83	11	11
	100	72	65	27	11	11
	100	79	70	33	12	12
	100	63	60	17	3,5	3,5
	100	61	63	20	8	8
	100	60	37	13	4	4
Mittelwerte	100	69	63	32	8,5	8,5
molarbezogene Mittelw.	100	66	79	38	9	

Einfluß von Nativgalle auf die Pankreaslipase

In vivo geschieht die Lipaseaktivierung nicht durch einzelne freie Gallensäuren, sondern durch ein Gallensäurengemisch. Die Gallensäuren liegen überwiegend an Glykokoll (Glykocholsäure) oder an Taurin (Taurocholsäure) gebunden vor. Da ausserdem eine Artspezifität in der Zusammensetzung der Galle für die einzelnen Tiergattungen besteht (11), erhebt sich die Frage, ob und welche Unterschiede in der Lipaseaktivierung durch menschliche und tierische Nativgalle bestehen. Es wurde die Aktivität der menschlichen Pankreaslipase, gewonnen aus dem Duodenum, und von Rinderpankreaslipase, gewonnen durch Homogenisation des Rinderpankreas, unter Zugabe gleicher Gewichtsmengen menschlicher und tierischer Galle (Rind) gemessen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen II und III zusammengestellt. Als Bezugsgröße der durch Nativgalle aktivierten Lipase wurde die Aktivierung durch 50 mg/Ansatz Na-Cholat gewählt, indem die so ermittelte Lipaseaktivität = 100 % gesetzt wurde. Es ließ sich die Pankreaslipase von Mensch und Rind sowohl durch menschliche als auch durch Rinderblasengalle kräftig aktivieren. Der Aktivierungseffekt beider untersuchten Gallen, die in gleicher Endkonzentration von 25 mg Gallensubstanz pro Ansatz verwendet wurden, war zwar geringer als der von Na-Cholat. Hierbei muß aber berücksichtigt werden, daß die gewählte Na-Cholatmenge, um eine optimale Lipaseaktivierung zu erreichen, höher gewählt wurde. Es ist demnach aus den Untersuchungen nicht der Schluß eines größeren spezifischen Aktivierungseffektes von Na-Cholat als von Nativgalle möglich. Vergleichbar

sind dagegen, da gleiche Gewichtsmengen verwendet wurden, die Aktivitätssteigerungen durch menschliche und tierische Nativgalle. Menschliche Galle erwies sich als starkerer Aktivator, aber nicht nur für die menschliche sondern auch für die Rinderpankreaslipase. In allen 8 Untersuchungen mit Rinderlipase und in 8 von 9 Untersuchungen mit menschlicher Lipase war menschl. Nativgalle der bessere Aktivator. Die Unterschiede sind trotz großer Streubreite signifikant. Der Aktivierungseffekt war durch Humangalle bei menschlicher Lipase im Mittel um den Faktor 2,1, für Rinderlipase im Mittel um den Faktor 3,1 größer.

Tab. 2: Aktivierung menschlicher Pankreaslipase durch menschliche und tierische Nativgalle

Enzymaktivität in Anwesenheit von:

	Na-Cholat	menschliche Blasengalle	Rinder- Blasengalle
mg im Ansatz	50	25	25
	100	41	71
	100	95	20
	100	55	40
	100	100	33
	100	59	27
	100	100	29
	100	78	35
	100	62	34
	100	64	16
Mittel- werte	100	73	34

Tab. 3: Aktivierung tierischer Pankreaslipase (Rinderpan-
kreashomogenat) durch menschliche und tierische
Nativgalle

Enzymaktivität in Anwesenheit von:

	Na-Cholat	menschliche Blasengalle	Rinder- Blasengalle
mg im Ansatz	50	25	25
	100	43	8
	100	37	24
	100	80	39
	100	50	9
	100	53	5
	100	73	35
	100	56	11
	100	51	10
Mittel- werte	100	56	17,5

Einfluß von Eiweiß- und Eiweißabbauprodukten auf die Lipase-
aktivität

Der Effekt von Eiweiß auf die Pankreaslipaseaktivität ist bis heute unklar. Die Angaben im Schrifttum (7, 8, 14, 9) sind widerspruchsvoll. Da Eiweiß und seine Abbauprodukte aber in jedem Verdauungsgemisch vorliegen, kommt dem Problem für die Physiologie und Pathophysiologie der Verdauung ein besonderes Interesse zu. Es wurden mehrere Eiweiße und Eiweißspaltprodukte in ihrer Wirkung auf die Pankreaslipase bestimmt. Die Ergebnisse sind aus den Tabellen 4 und 5 und Abbildung 2 zu ersehen.

Tab. 4: Lipaseaktivität in Anwesenheit von Eiweiß
und Eiweißspaltprodukten

Aktivität (Ext. 546 μ) nach Zusatz von 25 mg/Ansatz
Eiweißen Eiweißspaltprodukten Gallensren.

Spontan- aktivität	Human- albumin	Rinder- albumin	Laktalb. Hydrolysat	Pepton	Nieder- molek. Ew	Na-Cholat (50 mg/Ans.)
0,170	0,005	0,000	0,309	0,814	0,520	1,146
0,014	0,008	0,014	0,060	0,072	0,250	1,022
0,024	0,001	0,028	0,104	0,362	0,640	1,523
0,055	0,014	0,016	0,099	0,362	0,450	1,290
0,051	0,021	0,008	0,171	0,590	0,720	0,874
M. 0,060	0,010	0,013	0,149	0,434	0,516	1,160

Tab. 5: Lipaseaktivität in Anwesenheit von Eiweiß
und Eiweißspaltprodukten

Aktivität (Ext. 546 μ) nach Zusatz von 5 mg/Ansatz
Eiweiß Eiweißspaltprodukten Gallensren.

Spontan- aktivität	Human- albumin	Laktalb. Hydrolysat	Pepton	Niedermole- kulare Ew.	Na-Cholat (50 mg/Ans.)
0,170	0,006	0,145	0,311	0,730	1,146
0,032	0,003	0,024	0,063	0,020	1,022
0,024	0,000	0,026	0,156	0,114	1,523
0,055	0,019	0,048	0,192	0,082	1,290
0,051	0,003	0,029	0,273	0,072	0,872
M. 0,060	0,006	0,056	0,199	0,203	1,160

M. = Mittelwert

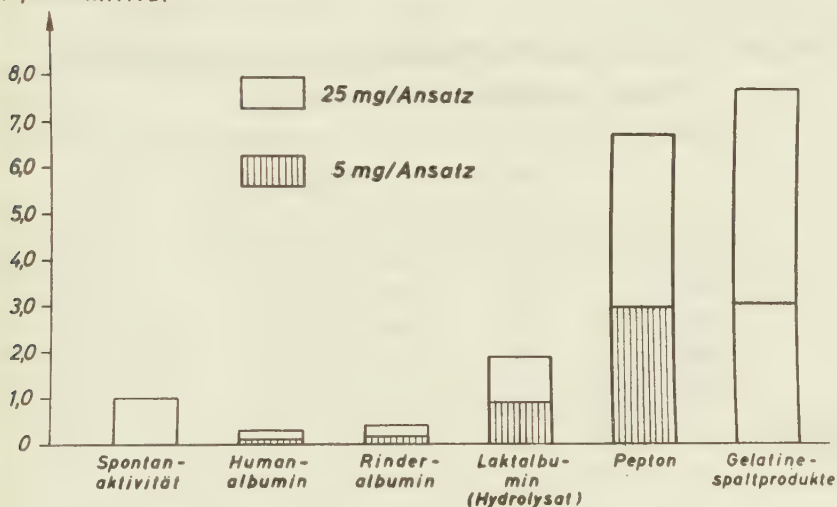
Humanalbumin und Rinderalbumin zeigten in Konzentrationen von 5 und 25 mg/Ansatz keinen aktivierenden Effekt, der aber nach Zusatz von geringen Mengen Na-Cholat (20 mg) beobachtet werden

konnte (Tab. 6). Im Gegensatz zu den Albuminen zeigten die untersuchten Eiweißspaltprodukte auch ohne Zusatz von Gallensäuren starke aktivierende Wirkung. Die Aktivierung erwies sich als konzentrationsabhängig. Legt man gleiche Gewichts-

Abb. 2:

Lipaseaktivität und Eiweißprodukte

Lipaseaktivität



mengen zu Grunde, so hatte von den bisher untersuchten Abbauprodukten eine enzymatisch gespaltene Gelatine^x, die nach Angaben des Herstellers aus niedermolekularen Spaltprodukten besteht, den größten Effekt. Ähnlich große Aktivitätssteigerung ließ sich durch Pepton erzielen, während ein Hydrolysat

^x Enthalten in dem Präparat Sekrezym (R)

aus Laktalbumin deutlich weniger wirksam war. Die oben schon erwähnte Aktivierung der Pankreaslipase durch Albumin in Anwesenheit von Na-Cholat erwies sich als abhängig von der Konzentration des Albumins. Diesem Befund kommt u. U. praktische Bedeutung zu, da mit der Anwesenheit beider Stoffe im Verdauungsgemisch zu rechnen ist. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß auch sehr große Albuminkonzentrationen, die ohne Na-Cholat sicher hemmende Wirkung haben würden, eine beträchtliche Aktivierung bewirkten.

Tab. 6: Aktivierung der Pankreaslipase (in %) durch Humanalbumin in Anwesenheit von Na-Cholat

Maximale Aktivität = 100%, pro Ansatz 20 mg Na-Cholat

Humanalbumin im Ansatz

	0 mg	5 mg	20 mg	35 mg	50 mg
	10	47	67	100	78
	25	32	73	54	100
	32	60	77	84	100
	23	77	78	83	100
	50	85	100	92	52
Mittelwert	28	60	80	83	86

In Zusammenhang mit der Frage nach der Wirkung von Eiweißen auf die Lipaseaktivität interessierte eine Substanz, der eine starke Lipaseaktivierung zugesprochen wird. Es handelt sich dabei um nicht näher definierte niedermolekulare Substanzen, die durch Extraktion aus der Gallenblasenwand gewonnen wurden (8, 13). Der Extrakt wird therapeutisch in dem

Präparat Cholezysmon (R) verwendet. Eine Aktivierung der Pankreaslipase konnte unter den beschriebenen Versuchsbedingungen nicht nachgewiesen werden. Zu den Untersuchungen wurde die handelsübliche Injektionslösung des Präparates herangezogen. Die Tabelle 7 zeigt das Ergebnis.

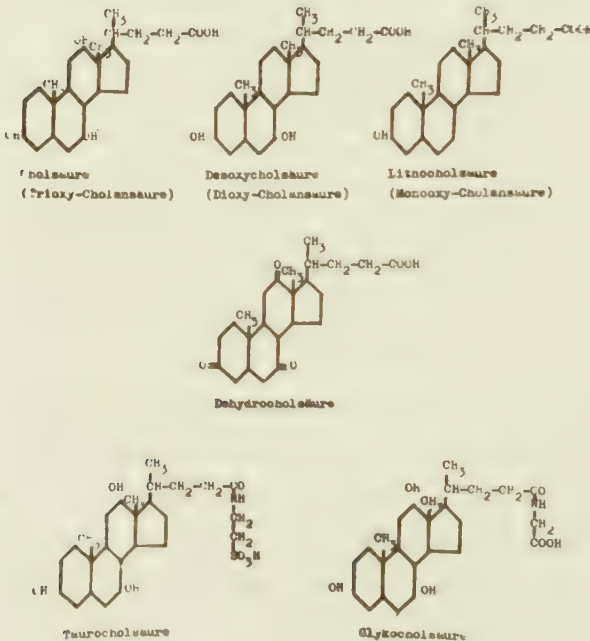
Tab. 7: Aktivität der Pankreaslipase nach Zusatz von
 Cholezysmon (R) (0,5 ml)

Spontanaktivität	0,304	0,081	0,054	0,068
Aktivität nach Cholezysmonzusatz	0,297	0,094	0,044	0,040

DISKUSSION

In den Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß von den geprüften Gallensäuren Na-Cholat der kräftigste Aktivator der menschlichen Pankreaslipase im Darmsaft ist. Der steigende Aktivierungseffekt in der Reihenfolge Na-Dehydrochololat, Glykocholsäure, Na-Taurochololat, Na-Desoxychololat und Na-Cholat deutet darauf hin, daß die Aktivität um so größer zu sein

Abb. 3: Die untersuchten Gallensäuren



scheint, je mehr freie OH^- Gruppen sich am Steranring der Gallensäuren befinden. Außerdem scheint den freien Säuren eine größere Wirkung zuzukommen, als den an den Carboxylgruppen mit Taurin oder Glykokoll gebundenen Gallensäuren. Tauro- und Glykocholsäure erwiesen sich aber noch als gute Aktivatoren der Pankreaslipase. Mit Na-Dehydrocholat ließ sich keine meßbare Aktivierung der Pankreaslipase erreichen. Lithocholsäure, mit nur einer OH^- Gruppe, wurde nicht untersucht, da sie nicht in ausreichender Konzentration in Lösung gebracht werden konnte. Sie ergab auch nach Zusatz von Na^+ Ionen eine nicht pipettierbare hochviscöse Gallerte.

Außer mit reinen Gallensäuren gelingt auch mit menschlicher und mit Rinderblasengalle eine kräftige Aktivierung der Lipase. Die Untersuchungen lassen aber keinen Schluß zu, ob Cholat wirkungsvoller aktiviert als das natürliche Gallengemisch, da keine vergleichbaren Gewichtsmengen eingesetzt worden sind und molare Vergleiche ohnehin wegen der heterogenen Zusammensetzung der Nativgallen nicht möglich sind. Aus den Ergebnissen geht aber der deutlich stärkere Aktivierungseffekt menschlicher Blasengalle und zwar sowohl für das menschliche- als auch für das Rinderpankreasenzym hervor. Es bestehen demnach keine Hinweise für eine artspezifische Aktivierung der Pankreaslipase.

Offen bleiben muß die Frage nach den Ursachen der differentiellen Aktivierung. Da einerseits speciesabhängige Unterschiede in der Zusammensetzung der Galle bestehen, andererseits bei der

Prüfung der einzelnen Gallensäuren große Aktivitätsdifferenzen gemessen wurden, ist es naheliegend, rein stoffliche Unterschiede zwischen menschlicher- und Rindergalle hierfür verantwortlich zu machen. Die unterschiedliche Zusammensetzung braucht sich dabei nicht nur auf die Gallensäuren zu beschränken, sondern schließt die Möglichkeit des Vorliegens anderer Aktivatoren, wie z. B. Ca^{++} Ionen, Peptone, Peptide u. a. ein. Da Galle eiweißfrei ist, dürfte eine Beeinflussung der Lipase durch Eiweiß über den Gallenzufluß auszuschließen sein.

Mit der Nahrung gelangen aber große Mengen von Eiweissen in das Verdauungsgemisch, die bei intakter Magenfunktion durch Pepsin teilweise abgebaut werden. Den Abbauprodukten kommt, wie wir wissen, einerseits Bedeutung für die Anregung der Pankreassekretion durch Freisetzung von Pankreo-
mycin in der Dünndarmschleimhaut zu. Die Enzymsekretion des Pankreas wird angeregt. Andererseits spricht der starke Aktivierungseffekt der Eiweißabbauprodukte auf die Lipase für ihre Bedeutung bei der intraluminären Lipolyse. Während die Abbauprodukte offenbar direkt, d. h., ohne Gallensäuren, zu aktivieren vermögen, scheint Albumin aber nur in Anwesenheit von Gallensäuren zu einer Aktivierung der Pankreaslipase in der Lage zu sein. Fehlen Gallensäuren, so muß damit gerechnet werden, daß Albumin die Fettverdauung negativ beeinflusst, wenn es nicht gespalten wird. Beim Verschlußikterus sollten die Befunde praktisch beobachtet werden.

Ähnlich wie es bei der Aktivierung durch Gallensäuren nur schwer zu entscheiden ist, ob die Gallensäuren direkt die Lipase aktivieren, oder indirekt über ihre emulgierende Wirkung auf das Substrat die Pankreaslipase beeinflussen, bleiben auch bei dem Problem der Hemm- und Aktivierungsmechanismen durch Eiweiß und Eiweißspaltprodukte zahlreiche offene Fragen. Für die Wirkung der Effektoren scheint ihre Konzentration im Verdauungsgemisch von Bedeutung zu sein. Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß sie sich gegenseitig beeinflussen. Wie die Untersuchungen zeigten, war auch durch Albumin in Anwesenheit von Gallensäuren ein konzentrationsabhängige Aktivierung zu beobachten.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Einfluß von Gallensäuren, Nativgalle, Eiweiß und Eiweißspaltprodukten auf die Pankreaslipaseaktivität im menschlichen Duodenalsaft untersucht.

Gallensäuren zeigten eine konzentrationsabhängige Aktivierung. Diese ging mit der Anzahl der Hydroxylgruppen parallel und scheint bei Anwesenheit freier Carboxylgruppen größer zu sein. Die als Choleretikum häufig verwandte Dehydrocholsäure war unter den eigenen Versuchsbedingungen ohne Effekt. Große Konzentrationen zeigten einen hemmenden Effekt.

Nativgalle von Rind und Mensch erwies sich als kräftiger Aktivator der menschlichen Lipase. Menschliche Galle war im Mittel 2 bis 3 mal wirksamer sowohl bei menschlicher als auch bei Rinderlipase. Es bestanden keine Hinweise einer artspezifischen Aktivierung.

Albumine können konzentrationsabhängig in Anwesenheit von Gallensäuren aktivieren. Ohne Gallensäuren entfalten sie keine aktivierende Wirkung.

Stärker aktivierenden Einfluß hatten Eiweißspaltprodukte, wie Pepton, Laktalbumin-Hydrolysat und ein Gelantineabbauprodukt auch ohne Zusatz von Gallensäuren.

L i t e r a t u r

- 1) Wüst, H. : Med. Univ. Klinik Erlangen, persönliche Mitteilung.
- 2) Wills, E. D. : The Relation of Metals and -SH Groups to the Activity of Pancreatic Lipase
Biochim. Biophys. Acta, 40 (1960) 481-490
- 3) Balzer, E., Werner, K. : Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie, (1953) 295, 32
- 4) Fritz, P. J., Melius, P. : Mechanism of Activation of Hog Pancreatic Lipase by Sodium Taurocholate
Canadian Journal of Biochemistry and Physiology. Vol. 41, (1963)
- 5) Kramer, St. P., Aronson, L. D., Rosenfeld, M. G., Sulkin, M. D., Chang, A., Seligman, A. M., : Human Pancreatic Lipase Study with Bile salt Activation and Substrates from a Homologous Series of Naphtyl Alkanoates
Arch. Biochem. Biophys. 102, 1 (1963)
- 6) Borgström, B. : Pancreatic Lipase
Europ. Pankreas Symposion 1963 Erlangen, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart.
- 7) DiNella, R. R., Meng, H. G., Park, C. R. : Properties of Intestinal Lipase
Journ. Biol. Chem. 235, 3076 (1960)
- 8) Grüneis, P., Ehrenreich, R. : Über die Aktivierung einer Karbonsäureesterase des Pankreas durch Gallenblasenwandextrakte
Wiener Zeitschrift für innere Medizin, 11, 475, (1962)

- 9) Chaitoglou, N. : Untersuchung über die Pankreaslipase
Inaugural - Dissertation, Med. Univ. Klinik der
Univ. Erlangen-Nürnberg, Dir. Prof. Dr. Henning
- 10) Schön, H., Rässler, B., Henning, H. : Über die Untersu-
chung der Exkretorischen Pankreasfunktion
Klin. Wschr. 39, 217 (1961)
- 11) Tschesche, R., Reuber, R. : Gallensäuren
Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische
Chemie, 3. Bd, 2. Teil, 1412
- 12) Pribram, B. O., : Über ein Verdauungshormon der Gallenbla-
senwand mit lipolytischer Aktivatorenwirkung
Münchener Medizinische Wschr., 46, 1823, (1935)
- 13) Fraser, G. P., Nicol, A. D. : The Inhibition of Human Pan-
creatic Lipase by Bovine Serum Albumin.
Biochem. Journal 96, 35 p. (1965) No. 2

L E B E N S L A U F

Am 25. 11. 1940 wurde ich, Peter Brackmann, in Schleswig als zweiter Sohn des Arztes Dr. med. Hans Brackmann und seiner Ehefrau Agnes, geb. Gerdau, geboren. In Süderbrarup besuchte ich vier Jahre die Volksschule. 1951 wechselte ich zum Goethe-Gymnasium in Flensburg über. Dieses verließ ich im Dezember 1958 und wurde Schüler des Friedrich-Paulsen-Gymnasiums in Niebüll. Dort legte ich am 17. 2. 1961 die Reifeprüfung ab. Vom 4. 4. 1961 bis zum 30. 4. 1962 genügte ich als Soldat in einer Sanitätseinheit meiner staatsbürgerlichen Pflicht. Am 7. 5. 1962 immatrikulierte ich mich zum Medizinstudium am der Universität Erlangen-Nürnberg. Nach zwei Semestern legte ich die naturwissenschaftl. ärztl. Vorprüfung ab, nach weiteren drei Semestern die ärztliche Vorprüfung. Am 7. 8. 1964 verehelichte ich mich. Die sechs klinischen Semester studierte ich ebenso in Erlangen. Während dieser Zeit war ich am 2. Physiologischen Institut bei Herrn Prof. Wetterer als Kurshefter angestellt. Am 25. 1. 1968 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Mein Berufsziel ist praktischer Arzt auf dem Lande zu werden.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
